



Primær diagnostik, behandling og opfølgning af akut promyelocytiske leukæmi (APL)

Version 2.0

GODKENDT

Faglig godkendelse

5. januar 2023 (ALG)

Administrativ godkendelse

25. januar 2023 (Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet)

REVISION

Planlagt: 1. januar 2025

INDEKSERING

Promyelocytiske leukæmi; Hæmatologisk
Fælles DMCG, diagnose, behandling og opfølgning

Indholdsfortegnelse

Nyt siden sidst (ændringslog).....	2
Screening og diagnostik	3
Behandling	3
Rehabilitering og opfølgning	3
2. Introduktion	5
3. Grundlag	7
Screening og diagnostik	7
Behandling	7
Rehabilitering og opfølgning	12
4. Referencer	15
5. Metode	17
6. Monitoreringsplan.....	19
7. Bilag	20
8. Om denne kliniske retningslinje.....	26

Nyt siden sidst (ændringslog)

Nyt siden version 1.1

Retningslinjeafsnit	Beskrivelse af ændring
Anbefalinger	<ul style="list-style-type: none"> -Præcisering af at APL skal håndteres som en hæmatologisk hyperakut tilstand med behov for intervention uden forsinkelse. -Præcisering af behandling for mistænkt APL med kombination af ATRA (Vesanoid), cytoreduktiv behandling ved forhøjet leukocyttal og korrektion af koagulopati. -Præciseret anbefaling omkring håndtering af koagulopati -Styrket anbefaling om brugen af ATO holdigt regime til højrisiko APL. -Præciseret anbefaling om håndtering af differentieringssyndrom -Anbefalinger for håndtering af ATO bivirkninger, herunder forlænnet QT interval. -Anbefalinger for behandling af recidiv/refraktær sygdom -Indsnævrede anbefalinger for opfølgning efter afsluttet behandling, herunder for MRD monitorering.
Litteratur- og evidensgennemgang	Opdateret
Patientpræferencer- og værdier	Anbefalinger om mere systematisk brug af modificeret ATO+ATRA regime til højrisiko APL, vurderes komme patienterne til gavn, med lavere recidiv risiko og behov for langtidsopfølgning, samt lavere risiko for terapiudløst myeloid neoplasi.

1. Anbefalinger (Quick guide)

Screening og diagnostik

1. Mistanke om akut promyelocytleukæmi er en akut hæmatologisk tilstand som kræver hurtig udredning. Behandling med ATRA, trombocyttransfusioner og fibrinogenkoncentrat bør indledes alene på mistanke om APL og ikke vente til diagnosen er bekræftet (B).
2. Alle patienter mistænkt for APL udredes med knoglemarvsundersøgelse med morfologisk, flowcytometrisk, cytogenetisk- og molekylærbiologisk undersøgelse. Cytogenetisk påvises t(15;17) eller varianter og molekylærbiologisk PML/RARA fusionsproduktet (A).
3. Grundet koagulopati bør invasive procedurer udover knoglemarvsbiopsi (feks. anlæggelse af centralvenekatetre eller lumbalpunktur) undgås i induktionsfasen (B).

Behandling

4. Lav- og intermediær risiko APL behandles med ATRA og ATO (A). I Danmark anbefales MRC regimet over det franske ALFA regime, grundet den lavere dosisintensitet, men ligeværdige resultater (se bilag 2) (B).
5. Ved højrisko APL indledes behandling med 2 doser Idarubicin (12 mg/m² dag 1+3) +ATRA. Herefter kan skiftes til ATRA og ATO fra dag 5 (B).

Rehabilitering og opfølgning

6. Vurdering af behandlingseffekt udføres dag 30 med knoglemarvsundersøgelse inkl MRD. Ved morfologisk CR skiftes til konsolidering 1. Såfremt der ikke er morfologisk CR fortsættes med induktionsfase indtil der opnås CR (vurderes med ugentlige knoglemarvsbiopsier) indtil dag 60. Er der ikke dag 60 opnået morfologisk CR betegnes det som refraktær APL. Ved refraktær sygdom dag 60, må skiftes til svigt-regime (se under Behandling af refraktær sygdom, persisterende MRD positivitet og relaps). Hovedparten af patienterne vil fortsat være MRD positive efter induktionsfasen. Der udføres derfor knoglemarvsbiopsi ved afslutning af de efterfølgende konsolideringer indtil molekylær MRD negativitet opnås, hvorefter MRD monitorering for patienter behandlet med ATO+ATRA ophører (D).

7. Den samlede evidens med den yderst beskedne recidivrisiko peger på, at molekylærgenetisk monitorering ikke er klinisk meningsfuldt hos patienter som er behandlet med ATO+ATRA regimet og som opnår MRD negativitet i blod og knoglemarv. Patienter anbefales fulgt med kliniske kontroller og almindelig blodprøvetagning i 1 år efter afsluttet behandling (B).
8. For patienter behandlet med AIDA regimet anbefales MRD monitorering hver 3. måned på knoglemarv (alternativt i blod, som dog har lidt lavere sensitivitet) indtil 3 år efter afsluttet behandling, idet recidivrisikoen for dette regime er betydeligt større end ved behandling med ATO+ATRA (B).
9. Patienter behandlet med AIDA regimet bør således tilbydes kontroller i 3 år efter afsluttet behandling (B).

2. Introduktion

Akut promyelocytleukæmi (APL) er en sjælden akut leukæmi. Der diagnosticeres årligt i Danmark 6-12 nye patienter med APL (1). Ubehandlet er denne form for blodkræft meget aggressiv og 100% dødelig indenfor kort tid (uger). Mulighed for helbredelse og tilbagevenden til et liv som før sygdommen er til gengæld meget stor for patienter, der kommer rettidigt i gang med hæmatologisk specialbehandling. Akut promyelocytleukæmi udgør 3-4% af de ca. 250 årlige nye tilfælde af akut myeloid leukæmi (AML). Sygdommens cancerbiologi og behandling adskiller sig fundamentalt fra de øvrige subtyper af AML.

Rettidig diagnose og behandling er af største vigtighed.

Klinik og patogenese

APL er karakteriseret ved en særlig hæmorrhagisk diatese, og svære, evt. livstruende blødninger er hyppigere end ved anden AML. Udbredte mucokutane blødninger, blødning fra indstikssteder og cerebrale, gastrointestinale eller pulmonale blødninger er ikke sjældne. Biokemiske tegn på knoglemarvssvigt med anæmi, trombocytopeni, leukopeni eller leukocytose vil oftest ses.

Koagulopati ved APL er multifaktoriel. De maligne promyelocytter har øget densitet af annexin A2-receptorer på celleoverfladen, der binder plasminogen og tissue Plasmin Aktivator (tPA) hvorved plasmin-dannelsen og dermed fibrinolysen kan øges mange fold. De maligne promyelocytter indeholder desuden granula med højt indhold af Tissue Factor, som direkte aktiverer FVII, og procoagulant, som direkte aktiverer fx I blodprøverne vil således ofte ses tegn til hyperfibrinolyse med høj D-dimer (ofte over 20 mg/l), hypofibrinogenæmi og evt også spontant forhøjet APTT og INR.

I knoglemarven ses ophobning af abnorme promyelocytter. Disse celler er ofte af varierende størrelse og udseende med irregulære kerner, som kan være afrundede, nyreformede eller bi-lobære. Cytoplasmaet er ofte svært granuleret med grove granula og Auer-stæbe - evt så udtalt, at cellekernerne næsten dækkes. Omvendt kan ses en hypogranulær variant af APL (ofte FLT3-ITD muteret), hvor granula er meget få eller fraværende, men hvor kernemorfologien kan understøtte en mistanke om APL. Den hypogranulære APL har oftest højt perifert leukocyttal og er klinisk aggressiv. Ved denne variant er den leukæmiske promyelocyt ofte dominerende i perifert blod – i modsætning til den granulære (typiske) APL, hvor den leukæmiske celle kan være vanskeligere at finde i blodudstrygninger.

FLT3 ITD mutation ses hos 20-30% af APL patienter, men mutationen er ikke forbundet med øget risiko (bort set fra at de generelt har højere leukocyttal således at flere højrisiko patienter har FLT3 ITD. Der foreligger ikke evidens for anvendelse af FLT3 inhibitorer til behandling af APL med FLT3 ITD mutation. Ligeledes gælder, at andre co-muterede gener ikke har prognostisk betydning.

Risikoen for tidlig død er høj, primært grundet hæmorrhagisk diatese med fremfor alt øget risiko for livstruende blødninger (ofte cerebrale), samt også en øget tromboserisiko. Risikoen for tidlig død kan reduceres ved hurtig korrektion af hæmostasen. Hæmostasen udfordres som regel både af trombocytopeni samt af hyperfibrinolyse med hypofibrinogenæmi.

Traditionelt opdeles APL ud fra leukocytaltal og trombocytaltal ved debut i lav- intermediær- og højrisiko (Sanz score):

Lav risiko: Leukocytaltal < 10 mia/l, trombocytaltal > 50 mia/l

Intermediær risiko: Leukocytaltal <10 mia/l, trombocytaltal < 50 mia/l

Høj risiko: Leukocytaltal > 10 mia/l.

For praktiske formål håndteres lav- og intermediærrisiko ens (udover et forventet øget behov for trombocyttransfusioner hos intermediærrisiko patienter). (2).

Formål

Behandling af APL har udviklet sig meget de seneste år. Der forventes tilmed at ske væsentlige ændringer i behandlingen over de kommende år således, at opdaterede kliniske retningslinjer til denne - i øvrigt sjældne og helbredelige – form for blodkræft er vigtige og løbende må anbefales prioriteret.

Patientgruppe

Akut promyelocytleukæmi forekommer hos børn, yngre voksne, midaldrende samt ældre. Med rettidig behandling har alle patienter med APL en god prognose. APL forekommer også sjældent som teraporelateret AML. Behandlingen af teraporelateret APL adskiller sig ikke fra øvrige tilfælde.

Målgruppe for brug af retningslinjen

Denne retningslinje skal primært understøtte det kliniske arbejde og udviklingen af den kliniske kvalitet, hvorfor den primære målgruppe er klinisk arbejdende sundhedsprofessionelle i det danske sundhedsvæsen.

Retningslinjen er umiddelbart tænkt som støtte til speciallæger i hæmatologi, men den tænkes også i begrænset omfang brugt af andre læger, sygeplejersker, patienter samt hospitalsadministrative medarbejdere.

3. Grundlag

Screening og diagnostik

1. **Mistanke om akut promyelocytleukæmi er en akut hæmatologisk tilstand som kræver hurtig udredning. Behandling med ATRA, trombocyttransfusioner og fibrinogenkoncentrat bør indledes alene på mistanke om APL og ikke vente til diagnosen er bekræftet (B).**
2. **Alle patienter mistænkt for APL udredes med knoglemarvsundersøgelse med morfologisk, flowcytometrisk, cytogenetisk- og molekylærbiologisk undersøgelse. Cytogenetisk påvises t(15;17) eller varianter og molekylærbiologisk PML/RARA fusionsproduktet (A).**
3. **Grundet koagulopatien bør invasive procedurer udover knoglemarvsbiopsi (feks. anlæggelse af centralvenekatetre eller lumbalpunktur) undgås i induktionsfasen (B).**

Litteratur og evidensgennemgang

Flere systematiske reviews af store APL-kohorter pointerer vigtighed af opmærksomhed på APL og af hurtig diagnostik med henblik på hurtig behandlingsstart (3-6).

Behandling

4. **Lav- og intermediær risiko APL behandles med ATRA og ATO (A). I Danmark anbefales MRC regimet over det franske ALFA regime, grundet den lavere dosisintensitet, men ligeværdige resultater (se bilag 2) (B).**
5. **Ved højrisiko APL indledes behandling med 2 doser Idarubicin (12 mg/m² dag 1+3) +ATRA. Herefter kan skiftes til ATRA og ATO fra dag 5 (B).**

Vurdering af behandlingseffekt udføres dag 30 med knoglemarvsundersøgelse inkl MRD ved qPCR. Ved morfologisk CR skiftes til konsolidering 1. Såfremt der ikke er morfologisk CR fortsættes med induktionsfase til dag 60 og der laves ny KM. Ved refraktær sygdom (blasttal > 5%) dag 60, må skiftes til svigt-regime (se under *Behandling af refraktær sygdom, persisterende MRD positivitet og relaps*). Mange patienter vil fortsat være MRD positive efter induktionsfasen. Der udføres derfor knoglemarvsbiopsi ved afslutning af de efterfølgende konsolideringer indtil molekylær MRD negativitet opnås (B)

Behandling ved mistanke om APL:

ATRA 45mg/m² pr døgn fordelt på to doser.

Patienter med mistænkt APL og leukocytal > 10 mia/l opstartes endvidere i Hydroxyurea 1-2 g dagligt. Ved meget høje leukocytal kan alternativt anvendes Cytarabin 1-2 g iv. (b)

Behandling af koagulopati:

Som omtalt i afsnittet om klinik og patogenese er der grundet en betydelig blødningsrisiko en høj tidlig mortalitet ved APL. Cerebrale hæmragier er den ledende dødsårsag ved tidlig APL relateret død. Risikoen stiger ved lavt trombocytaltal, fibrinogen under 1 g/l (3 μ mol/l), høj cirkulerende blasttal (> 10 mia/l), og alder over 60 år.

Der vil ofte være en høj omsætning af såvel trombocytter som fibrinogen de første uger efter diagnosen. Trombocytaltal, fibrinogen, D-dimer og INR bør derfor kontrolleres mindst 2 gange dagligt, så længe der er pågående koagulopati.

Indledningsvis behandles med trombocyt koncentrat, således at trombocytallet aldrig falder til under 30 mia/l (målværdi på mellem 30-50 Mia/l). Ofte er der de første uger behov for minimum 1-2 batch trombocyt koncentrat dagligt. Trombocytforbruget kan være ekstremt.

Fibrinogenniveau bør tilstræbes holdt over 1 g/l (3 μ mol/l). Ved værdier under dette niveau gives 2 g fibrinogenkoncentrat iv. og herefter kontrolleres om der er behov for yderligere doser

INR bør holdes under 1,5. Ved niveauer over dette gives fibrinogenkoncentrat, indtil fibrinogenniveauet er korrigeret til over 1 g/l (3 μ mol/l). Hvis INR fortsat er > 1,5 suppleres med FFP infusion.

Når fibrinogen normaliseres uden behov for yderligere substitution (sker som regel i 2. eller 3. behandlingsuge) kan trombocyttransfusionsgrænser nedjusteres til det sædvanlige niveau for patienter med AML som modtager intensiv kemoterapi.

Grundet koagulopati bør invasive procedurer udover knoglemarvsbiopsi (feks. Anlæggelse af centralvenekatetre eller lumbalpunktur) undgås i induktionsfasen.

Litteratur og evidensgennemgang

For behandling af lav- samt intermediær risiko APL med ATRA (all trans retinoic acid, transretinsyre, se bilag 1, Forkortelser) i kombination med ATO (arsentrioxid) foreligger to ensartede velgennemførte og velpublicerede fase III studier offentliggjort i henholdsvis 2013 og 2015 (7, 8)[1a].

Resultaterne af de nævnte fase III studier har medført godkendelse af ATO & ATRA-kombinationen af både EMA og FDA (9, 10) Patienter med lav- og intermediær risiko APL udgør 70-75% af alle patienter med APL.

De høje responsrater fra godkendelsesstudierne er siden reproduceret i store kohorter som genfinder remissionsrater op i mod 99%, og med meget få tilbagefald (11).

Et kemoterapifrit behandlingsregime ved højrisiko APL er endvidere afprøvet i det britisk/danske (NCRI AML APL-gruppen) randomiserede fase III studie med gode resultater (8). Det publicerede regime indeholdt for højrisikopatienter brug af 1 dosis gemtuzumab ozogamicin 6mg/m² dag 1(GO, Mylotarg®), som imidlertid ikke er EMA-godkendt til brug ved APL. 25% af patienterne i studiet var højrisikopatienter. 29 ud af 30 patienter som fik behandling med GO+ATO+ATRA opnåede komplet molekylærbiologisk remission og ingen af disse patienter fik relaps (8). Kombinationen af GO+ATO+ATRA er ligeledes anvendt i et amerikansk studie fra MD Anderson Cancer Center hvor 187 APL patienter indgik, heraf 54 højrisikopatienter. GO blev tillagt til

højrisikopatienter samt patienter som fik stigende leukocytal (>10) under ATO+ATRA behandlingen. Der var ingen forskel på CR raten blandt høj og lavrisikopatienter (96% kom i CR) heraf var der 7 patienter (4%) som fik relaps heraf 5 højrisiko patienter (3 CNS recidiv) (12).

Lignende resultater vurderes kunne opnås med udskiftning af GO med antracyclin hvor idarubicin er det med størst erfaringsgrundlag (13). Et ikke randomiseret fase II studie fra Australien (ALLG) hvor lav og højrisikopatienter blev behandlet med Idarubicin 4 doser + ATO + ATRA efterfulgt af 2 konsolideringskure med ATO + ATRA samt vedligeholdelsesbehandling med ATRA og lavdosis kemo i 2 år viste overbevisende gode resultater som ledte til godkendelse af ATO til højrisikopatienter i Australien. (B)

Siden 2016 har APOLLO studiet rekrutteret højrisiko APL patienter til et randomiseret fase III studie hvor ATO+ATRA+Idarubicin (2 doser) sammenlignes med AIDA regimet, sidstnævnte inklusiv vedligeholdelsesbehandling. Studiet er ikke tilgængeligt i DK.

For behandling af højrisiko APL foreligger tre beskrevne behandlingsregimer (se bilag 2):

1. Forfase med Idarubicin 2 doser (12 mg/m² dag 1+3) +ATRA, efterfulgt af ATRA-ATO fra dag 5 (svenske retningslinjer <https://kunskapsbanken.cancercentrum.se/diagnoser/aml/vardprogram/akutpromyelocytteukemi-apl/>) (14)
2. MRC-APL-regime, der indeholder ATRA, ATO samt GO (8)
3. AIDA, der ud over ATRA indeholder konventionelle kemoterapeutika (7)

Alle regimer er meget aktive mod sygdommen. Fordelen ved 1. og 2. valg ift AIDA er frafald af behov for 2 års vedligeholdelsesbehandling, lavere risiko for kardiotoxicitet grundet reduceret eksponering for antracycliner, samt lavere risiko for terapiudløst AML grundet mindre eksponering for kemoterapi.

Vejledning til hurtig diagnostik, leukæmi behandling samt understøttende medicinsk behandling findes European LeukemiaNets guideline fra 2009 og 2019 (3, 6) i nyere italienske og tyske guidelines (4, 5), samt beskrevet nedfor i bilag 3.

Særlige forhold ved behandling med ATO

ATO kan gives på venflon og kræver ikke anlæggelse af centralvenøst kateter eller picc line/mid line, som i denne fase kan have en høj procedurerelateret komplikationsrate.

ATO behandlingens bivirkningsprofil nødvendiggør monitorering af forskellige forhold for adækvat justering/intervention.

QT forlængelse:

Afhængigt af hvilket ATO regime der anvendes (i Danmark anbefales MRC regimet over det franske ALFA regime, grundet den lavere dosisintensitet, men ligeværdige resultater), kan QT forlængelse forekomme hos op til 10-20% af patienterne. Det anbefales at anvende Fridericias elektroniske korrigerede QT beregning, fremfor Bazett som overestimerer QT intervallet, med risiko for uberettiget dosisjustering (15). QTcF er

pålideligt ved hjertefrekvens mellem 60-90 slag/min. Ved hurtigere/langsommere rytme samt ved U tak er QTcF mindre pålideligt og kan nødvendiggøre manuel beregning, evt konference med kardiolog. QTcF > 460 msek hos kvinder og 450 msek hos mænd anses for forlænget.

Man bør være opmærksom på lægemidler, som kan sænke elektrolytniveauerne eller forlænge QT og for så vidt muligt undgå disse (diuretika, azoler, kinoloner, samt antiemetika).

EKG måles dagligt i den 1. uge af induktion og konsolideringsbehandlinger og herefter 1-2 gange ugentligt i øvrige behandlingsuger.

Ved QTcF forlængelse, men niveau under 500 msek kan behandlingen gives, men forhold der kan påvirke QT bør afklares og om muligt justeres. Ofte vil QT forlængelsen øges gradvist i de uger hvor der gives ATO dagligt. Hvis dette mønster forekommer kan startdosis nedsættes til 0,25mg/kilo/dag i 1. uge af konsolideringerne.

Ved QTcF > 500 msek udsættes behandling i 1 uge, og genstartes ugen efter i reduceret dosis (50-75% af oprindelig dosis) og forsøges øget igen efter 1-2 uger til normaldosis. Der bør konfereres med kardiologisk læge om behov for telemetri.

Elektrolytter:

Kalium og magnesium bør holdes i øvre del af referenceområdet (K > 4mmol/l, Mg > 0,8mmol/l), og ioniseret calcium bør ligge i normalområdet

Leverpåvirkning:

Ved bilirubin niveauer >3 gange øvre referenceniveau, eller ALAT/basisk fosfatase stigning til > 5 gange øvre referenceniveau bør behandlingen pauseres.

Neuropati:

Kan ses i behandlingsforløbet og er ofte sensorimotorisk. Der er sjældent behov for dosisreduktion, men det må overvejes i sværere tilfælde (neuropati \geq grad 2 WHO skala). Ved progredierende/persisterende polyneuropati \geq grad 2 WHO trods dosisreduktion må overvejes skift til AIDA regime. Der er i givet fald, såfremt patienten har fået fuld induktionsbehandling med ATO og hvis patienten opnår MRD negativitet, formentlig ikke behov for at give vedligeholdelsesbehandling efter afsluttet konsolideringsbehandling svarende til AIDA regimet (B).

Neutropeni:

Udgør sjældent en årsag til infektioner eller behov for behandlingspause. Understøttende behandling med GCSF kan overvejes, også for at undgå dyb længerevarende neutropeni, og derved behov for azol- og kinolonprofylakse som øger risikoen for QT forlængning.

Differentierings-syndrom (DS) (16-18)

Differentieringssyndrom er en systemisk inflammatorisk tilstand betinget af "capillary leak"-lignende syndrom og se ved behandling med ATRA, ATO og konventionel kemoterapi (incidens ofte angivet til 25%). Tilstanden viser sig med dyspnø (typisk debutsymptom), feber, hypotension, vægtstigning og ødemer, nyrepåvirkning, pleuro-perikardielle effusioner og pulmonale infiltrater. Tidspunktet for indtræden af DS er meget varierende og kan principielt indtræde på ethvert tidspunkt i induktionsfasen, men ses oftest dag 7-12 (range 0-46 dage) efter påbegyndt induktionsterapi. Svære tilfælde af DS debuterer dog ofte tidligere.

DS er en klinisk diagnose og lader sig ofte svært adskille fra sepsis, hjertesvigt, tromboemboli mv. Behandling for DS bør iværksættes på klinisk mistanke og andre konkurrerende årsager til symptom billedet bør sideløbende håndteres som i enhver anden situation.

DS profylakse:

Risikoen for DS stiger med stigende leukocyttal. Den dokumenterede effekt af DS-profylakse er begrænset, og der foreligger ikke randomiserede studier, der dokumenterer effekt af DS-profylakse. Indikation for DS profylakse skærpes ved stigende kreatinin og der kan gives:

Inj. Dexamethason 2,5 mg/m² (iv) hver 12 time – overgang til peroral behandling kan være aktuelt med tiden

DS behandling:

Klinisk vurdering og beslutning om behandlingsindikation har høj prioritet ved mistanke om DS. Bemærk at klinisk DS kan ses ved lavt leukocyttal. Ved indikation for behandling gives:

Inj Dexamethason 10 mg (iv) hver 12. time i mindst 3 dage med udtrapning efter symptomophør. De fleste patienter bedres klinisk indenfor det første døgn. Obs DS kan genindtræde efter steroidudtrapning

ATRA og/eller ATO behandling pauseres som udgangspunkt kun, hvis tilstanden er livstruende eller viser sig refraktær overfor dexamethason. Understøttende terapi med ilttilskud, diuretika mv er ofte nødvendig.

Behandlingsbetinget differentiering: Leukocyttallet stiger ofte relativt kraftigt under ATRA/ATO-behandling som udtryk for behandlingsinduceret differentiering. Stigende leukocyttal under behandling er ikke ensbetydende med klinisk DS, men risiko for DS stiger i takt med stigende leukocyttal. Flere internationale grupper anbefaler påbegyndelse af hydroxyurea 500 mg x 1 dagligt ved leukocyttal > 10 mia/l. Effekten er ikke veldokumenteret.

Pseudotumor cerebri med hovedpine (papilødem ved funduskopi, øget intrakranielt tryk) kan ses ved behandling med ATRA. Behandling som ved Differentierings-syndrom, evt med tillæg af lægemidler som kan sænke det intracranielle tryk (acetazolamid, mannitol).

Behandling af refraktær sygdom, persisterende MRD positivitet og relaps

De moderne højeffektive behandlinger af APL gør, at behandling af refraktær sygdom eller af sygdomstilbagefald sjældent er nødvendig (hos mindre end én patient årligt i DK i gennemsnit). Patienter som ikke er MRD negative efter 4 konsoliderings kure (primære refraktære) eller patienter som har været MRD negative og som bliver MRD positive, vil inden for kort tid få hæmatologisk relaps. Da mortaliteten ved manifest relaps er høj anbefales det at starte relapsbehandling uden af afvente progression i tilfælde af bekræftet MRD positivitet (19). Ved påvist konvertering af MRD-negativitet i blod gøres derfor umiddelbart knoglemarvsundersøgelse for bekræftelse af molekylært/morfologisk recidiv. Relaps.patienter, som tidligere er behandlet med kemoterapi regime, behandles med ATO ATRA regimet. Hvis det primære behandlingsregime var ATO ATRA, kan kemoterapi evt i kombination med Mylotarg anvendes. Behandlings sigtet er at bringe patienten i en ny komplet remission (MRD negativitet) mhp stamcellehøst og autolog stamcelletransplantation (19-22). Hvis det ikke er muligt at opnå MRD negativitet anbefales allogen knoglemarvstransplantation uden forudgående autolog knoglemarvstransplantation. (5, 6). Patienter som har relaps uden CNS recidiv efter primær behandling med kemoterapi regime (AIDA) og som derefter opnår MRD negativitet efter ATO ATRA og gennemgår fuld konsolidering med ATO ATRA kan formentlig undvære autolog knoglemarvstransplantation (23).

Isoleret CNS recidiv og recidiv med CNS sygdom forekommer sjældent ved ATO+ATRA som primærbehandling. I sådanne tilfælde kan autolog stamcelletransplantation overvejes forudgået af CNS-penetrerende kemoterapeutisk behandling

Patientværdier og – præferencer

Fra patientperspektiv vil kemoterapifrit behandlingsregime (ATO og ATRA) være at foretrække fremfor behandling med kemoterapiholdigt behandlingsregime (AIDA).

Rationale

Tidlig diagnostik af sygdommen, leukæmibehandlingen, den understøttende medicinske behandling, behandlingen af tilstødende komplikationer samt opfølgning på kort- og langtidsbivirkninger til behandlingen er en hæmatologisk specialistopgave.

Vellykket behandling af APL kræver, ud over umiddelbar tilgængelighed af blodprodukter og specialmedicin, også veluddannede sundhedspersoner (speciallæger, yngre læger, sygeplejersker) til at styre og administrere den medicinske behandling samt observation af patienten. Herudover kræves hasteservice fra andre specialer som patologisk anatomi, anæstesiologi m.v..

Bemærkninger og overvejelser

Hurtig og præcis diagnostik af APL kræver specialviden og specialundersøgelser (iFISH, rQPCR og kromosomanalyse), hvorfor organisation og prøvelogistik omkring patienten i den tidlige fase af behandlingsforløbet er overmåde vigtig. Patienten bør derfor uden forsinkelse overføres til hæmatologisk specialafdeling, hvor ovenstående kompetencer er tilstede, og hurtig diagnostik og behandling kan iværksættes.

Behandling af lav- og intermediær-risiko APL-patienter med oral arsenik i kombination med oral ATRA er beskrevet i et nyt randomiseret "non-inferiority" fase III-studie fra Kina, publiceret i 2018 (24). Der er også publiceret langtidsopfølgning (25). Der foreligger endnu ikke randomiserede studier fra vesten med oral arsenik til behandling af APL.

Rehabilitering og opfølgning

- 6. Vurdering af behandlingseffekt udføres dag 30 med knoglemarvsundersøgelse inkl MRD. Ved morfologisk CR skiftes til konsolidering 1. Såfremt der ikke er morfologisk CR fortsættes med induktionsfase indtil der opnås CR (vurderes med ugentlige knoglemarvsbiopsier) indtil dag 60. Er der ikke dag 60 opnået morfologisk CR betegnes det som refraktær APL. Ved refraktær sygdom dag 60, må skiftes til svigt-regime (se under Behandling af refraktær sygdom, persisterende MRD positivitet og relaps). Hovedparten af patienterne vil fortsat være MRD positive efter induktionsfasen. Der udføres derfor knoglemarvsbiopsi ved afslutning af de efterfølgende konsolideringer indtil molekylær MRD negativitet**

opnås, hvorefter MRD monitorering for patienter behandlet med ATO+ATRA ophører (se også nedenfor under punkt 7) (D).

7. Den samlede evidens med den yderst beskedne recidivrisiko peger på, at molekulærgenetisk monitorering ikke er klinisk meningsfuldt hos patienter som er behandlet med ATO+ATRA regimet og som opnår MRD negativitet i blod og knoglemarv. Patienter anbefales fulgt med kliniske kontroller og almindelig blodprøvetagning i 1 år efter afsluttet behandling (B).
8. For patienter behandlet med AIDA regimet anbefales MRD monitorering hver 3. måned på knoglemarv (alternativt i blod, som dog har lidt lavere sensitivitet) indtil 3 år efter afsluttet behandling, idet recidivrisikoen for dette regime er betydeligt større end ved behandling med ATO+ATRA (B).
9. Patienter behandlet med AIDA regimet bør således tilbydes kontroller i 3 år efter afsluttet behandling (B).

Litteratur og evidensgennemgang

Minimal residual sygdomsmonitorering (MRD) af behandlingsrespons med molekulærgenetisk undersøgelse (rt/qPCR) før, under og efter behandling af APL har længe været betragtet som obligatorisk (3, 26). Meget tyder nu på, at lang tids molekulærgenetisk monitorering ikke er indiceret (4, 6, 27).

Det er vigtigt at fastslå, at patienten senest ved afslutning af konsolideringsbehandlingen bør have opnået et komplet molekulærbiologisk respons, dvs er molekulært MRD negativ i knoglemarven. Dette opnås hos 99% af patienterne behandlet med ATO+ATRA som opnår komplet morfologisk remission, og danner grundlag for at MRD monitorering hos patienter som opnår MRD negativitet på ATO+ATRA anses for obsolet (B)

Moderne behandling med ATO og ATRA giver meget høje remissionsrater. Hertil er risikoen for sygdomsrecidiv efter gennemført behandling med ATO og ATRA meget lav og i størrelsesordenen 1-3% (6-8, 11).

Højrisikopatienter som opnår CR ser ikke ud til at have signifikant højere recidivrisiko end ikke højrisikopatienter (28).

Et nyt dansk registerstudium viste endvidere, at de novo APL-patienter, der overlever APL og behandlingen mere end tre måneder efter diagnosen stilles, har en overlevelse, som er lig med baggrundbefolkningens (27).

Rationale

Langtidsbivirkninger til behandling med ATO og ATRA eller AIDA-behandling er sjældne. De kan være: hjertesvækkelse, anden organsvækkelse (nyrer) samt infektionskomplikationer. Behandling heraf følger alm. Retningslinjer.

Bemærkninger og overvejelser

Ingen særlige bemærkninger. Se punkter ovenfor.

4. Referencer

1. Norgaard JM, Friis LS, Kristensen JS, Severinsen MT, Molle I, Marcher CW, et al. Addressing the Room for Improvement in Management of Acute Promyelocytic Leukemia. *Eur J Haematol*. 2019.
2. Sanz MA, Lo Coco F, Martin G, Avvisati G, Rayon C, Barbui T, et al. Definition of relapse risk and role of nonanthracycline drugs for consolidation in patients with acute promyelocytic leukemia: a joint study of the PETHEMA and GIMEMA cooperative groups. *Blood*. 2000;96(4):1247-53.
3. Sanz MA, Grimwade D, Tallman MS, Lowenberg B, Fenaux P, Estey EH, et al. Management of acute promyelocytic leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood*. 2009;113(9):1875-91.
4. Cicconi L, Lo-Coco F. Current management of newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. *Ann Oncol*. 2016;27(8):1474-81.
5. Kayser S, Schlenk RF, Platzbecker U. Management of patients with acute promyelocytic leukemia. *Leukemia*. 2018;32(6):1277-94.
6. Sanz MA, Fenaux P, Tallman MS, Estey EH, Lowenberg B, Naoe T, et al. Management of acute promyelocytic leukemia: updated recommendations from an expert panel of the European LeukemiaNet. *Blood*. 2019.
7. Lo-Coco F, Avvisati G, Vignetti M, Thiede C, Orlando SM, Iacobelli S, et al. Retinoic acid and arsenic trioxide for acute promyelocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2013;369(2):111-21.
8. Burnett AK, Russell NH, Hills RK, Bowen D, Kell J, Knapper S, et al. Arsenic trioxide and all-trans retinoic acid treatment for acute promyelocytic leukaemia in all risk groups (AML17): results of a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2015;16(13):1295-305.
9. FDA Arsenic Trioxide
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/appletter/2018/021248Orig1s015ltr.pdf: US Food and Drug Administration; [
10. EMA Arsenic Trioxide https://www.ema.europa.eu/documents/overview/trisenox-epar-summary-public_en.pdf: European Medicines Agency; [
11. Kayser S, Schlenk RF, Lebon D, Carre M, Gotze KS, Stolzel F, et al. Characteristics and outcome of patients with low-/intermediate-risk acute promyelocytic leukemia treated with arsenic trioxide: an international collaborative study. *Haematologica*. 2021;106(12):3100-6.
12. Abaza Y, Kantarjian H, Garcia-Manero G, Estey E, Borthakur G, Jabbour E, et al. Long-term outcome of acute promyelocytic leukemia treated with all-trans-retinoic acid, arsenic trioxide, and gemtuzumab. *Blood*. 2017;129(10):1275-83.
13. Iland HJ, Collins M, Bradstock K, Supple SG, Catalano A, Hertzberg M, et al. Use of arsenic trioxide in remission induction and consolidation therapy for acute promyelocytic leukaemia in the Australasian Leukaemia and Lymphoma Group (ALLG) APML4 study: a non-randomised phase 2 trial. *Lancet Haematol*. 2015;2(9):e357-66.
14. Samverkan RCi. Akut Promyelocytileukemi (APL).
15. Roboz GJ, Ritchie EK, Carlin RF, Samuel M, Gale L, Provenzano-Gober JL, et al. Prevalence, management, and clinical consequences of QT interval prolongation during treatment with arsenic trioxide. *J Clin Oncol*. 2014;32(33):3723-8.

16. de la Serna J, Montesinos P, Vellenga E, Rayon C, Parody R, Leon A, et al. Causes and prognostic factors of remission induction failure in patients with acute promyelocytic leukemia treated with all-trans retinoic acid and idarubicin. *Blood*. 2008;111(7):3395-402.
17. Sanz MAM, P. . How we prevent and treat differentiation syndrome in patients with acute promyelocytic leukemia. . *Blood*. 2014.
18. Stahl M, Tallman MS. Differentiation syndrome in acute promyelocytic leukaemia. *Br J Haematol*. 2019;187(2):157-62.
19. Esteve J, Escoda L, Martin G, Rubio V, Diaz-Mediavilla J, Gonzalez M, et al. Outcome of patients with acute promyelocytic leukemia failing to front-line treatment with all-trans retinoic acid and anthracycline-based chemotherapy (PETHEMA protocols LPA96 and LPA99): benefit of an early intervention. *Leukemia*. 2007;21(3):446-52.
20. Holter Chakrabarty JL, Rubinger M, Le-Rademacher J, Wang HL, Grigg A, Selby GB, et al. Autologous is superior to allogeneic hematopoietic cell transplantation for acute promyelocytic leukemia in second complete remission. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2014;20(7):1021-5.
21. Yanada M, Tsuzuki M, Fujita H, Fujimaki K, Fujisawa S, Sunami K, et al. Phase 2 study of arsenic trioxide followed by autologous hematopoietic cell transplantation for relapsed acute promyelocytic leukemia. *Blood*. 2013;121(16):3095-102.
22. Yanada M, Yano S, Kanamori H, Gotoh M, Emi N, Watakabe K, et al. Autologous hematopoietic cell transplantation for acute promyelocytic leukemia in second complete remission: outcomes before and after the introduction of arsenic trioxide. *Leuk Lymphoma*. 2017;58(5):1061-7.
23. Russell N, Burnett A, Hills R, Betteridge S, Dennis M, Jovanovic J, et al. Attenuated arsenic trioxide plus ATRA therapy for newly diagnosed and relapsed APL: long-term follow-up of the AML17 trial. *Blood*. 2018;132(13):1452-4.
24. Zhu HH, Wu DP, Du X, Zhang X, Liu L, Ma J, et al. Oral arsenic plus retinoic acid versus intravenous arsenic plus retinoic acid for non-high-risk acute promyelocytic leukaemia: a non-inferiority, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018;19(7):871-9.
25. Tang FF, Lu SY, Zhao XS, Qin YZ, Liu XH, Jia JS, et al. PML-RARA transcript levels at the end of induction therapy are associated with prognosis in non-high-risk acute promyelocytic leukaemia with all-trans retinoic acid plus arsenic in front-line therapy: long-term follow-up of a single-centre cohort study. *Br J Haematol*. 2021;195(5):722-30.
26. Schuurhuis GJ, Ossenkoppele GJ, Kelder A, Cloos J. Measurable residual disease in acute myeloid leukemia using flowcytometry: approaches for harmonization/standardization. *Expert Rev Hematol*. 2018.
27. Biccler JL, Ostgard LSG, Severinsen MT, Marcher CW, Moller P, Schollkopf C, et al. Evolution of relative survival for acute promyelocytic leukemia patients alive at landmark time-points: a population-based study. *Leukemia*. 2018.
28. Pei RZ, Si T, Lu Y, Zhang PS, Liu XH, Ye PP, et al. [Clinical features and prognostic analysis of high-risk acute promyelocytic leukemia patients]. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi*. 2016;37(5):360-5.

5. Metode

De faglige anbefalinger i retningslinjen bygger videre på anbefalingerne indeholdt i den "klinisk vejledning for "Akut Promyelocytisk leukæmi" (2020).

Vurdering af anbefalingernes evidensniveau og styrke er baseret på en systematisk og kritisk litteraturgennemgang med anvendelse af evidensvurdering og styrkegradering jævnfør "The Oxford 2009 Levels of Evidence".

I den endelige formulering og vurdering af anbefalingernes evidensniveau og styrke indgik også anden litteratur samt faggruppens kendskab til særlige danske registerdata for APL (publicerede såvel som upublicerede).

Litteratursøgning

Hensigten med litteratursøgningen var at danne et up-to-date overblik over den relevante videnskabelige litteratur og evidens for diagnostik, behandling og klinisk opfølgning af patienter med APL.

For både diagnostik, behandling og opfølgning blev de udvalgte videnskabelige artikler gennemgået med henblik på at fastlægge evidensniveau og styrke af de enkelte anbefalinger.

Litteratursøgning blev gennemført som gentagne, iterative, PUBMED-databasesøgninger af faggruppens redaktør (UO) d. 06.12.2022.

Fremgangsmåde litteratursøgning "Diagnose og differentialdiagnoser ved APL"

Søgetermer og antal referencer:

- acute promyelocytic leukemia: > 10.000 referencer
- diagnosis acute promyelocytic leukemia: > 4.000 referencer
- differential diagnosis acute promyelocytic leukemia: 148 referencer

Resultat: Af de 148 fandtes 30 referencer (der ikke var over 5 år gamle) relevante at se nærmere på og disse blev gennemgået af faggruppen.

Fremgangsmåde litteratursøgning "Behandling af APL"

Søgetermer og antal referencer:

- acute promyelocytic leukemia trial: > 1000 referencer
- acute promyelocytic leukemia phase trial: 182 referencer

Resultat: Af de 182 fandtes 29 referencer (der ikke var over 5 år gamle) relevante at se nærmere på og disse blev gennemgået af faggruppen.

Fremgangsmåde litteratursøgning "Opfølgning af APL"

Søgetermer og antal referencer:

- Follow-up acute leukemia: > 10.000 referencer

- Clinical follow-up acute promyelocytic leukemia: 314 referencer

Resultat: Af de 314 fandtes 77 referencer (der ikke var over 5 år gamle) relevante at se nærmere på og disse blev gennemgået af faggruppen. Grænsen på 5 år blev valgt her, da publicerede follow-up data kan være hos patienter der blev behandlet mange år tilbage. Som sådan kan disse data ikke anses for at være repræsentative for nutidig behandling af APL.

Litteraturgennemgang

Hele den udvalgte litteratur er gennemgået af faggruppen. Der har efter gennemgang af litteraturen været dialog om den endelige vurdering af evidensniveau og styrkegradering i forhold til anbefalingerne. Under processen med udarbejdelse af retningslinjen og efter den indledende litteratursøgning udkom den senest opdaterede European LeukemiaNet rekommandation for patienter med akut promyelocyt leukæmi. (6) Denne ”dugfriske” rekommandation blev herefter inddraget i litteraturgennemgangen.

Formulering af anbefalinger

Anbefalingerne bygger videre på anbefalinger fra ”klinisk vejledning” for ”Akut Promyelocyt leukæmi” fra Dansk Hæmatologisk Selskabs hjemmeside. Udkast til ordlyd af retningslinjens anbefalinger er udarbejdet af faggruppens redaktør. Flere redigerede versioner af anbefalingerne har været i høring hos hele skrivegruppen. Den endelige ordlyd af anbefalingerne er godkendt af alle faggruppens medlemmer og fremsendt til Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet, RKKP.

Interessentinvolvering

Der har ikke været involveret patientpanel eller andre eksterne parter i udarbejdelsen af retningslinjen.

Høring og godkendelse

Ud over godkendelse af alle faggruppens medlemmer har retningslinjen været i høring hos Dansk Hæmatologisk Fælles DMCG.

Anbefalinger, der udløser betydelig merudgift

Den aktuelle vejledning præciserer i kongruens med anvendt praksis at ATO+ATRA kan anvendes som førstevalg også for højrisikopatienter forudgået af forfase med idarubicin. Eftersom denne praksis allerede benyttes på flertallet af afdelinger vurderes det ikke at implementering af retningslinjen vil afstedkomme merudgift. Brugen af Gemtuzumab Ozagamicin hos højrisikopatienter forbliver 2. valg, så det vurderes ikke at forbrug eller udgifter til dette præparat vil øges.

Behov for yderligere forskning

Brug af oral arsenik bør afprøves på vestlig patientgruppe. Et multinationalt multicenterstudie er under planlægning.

Forfattere

- Ulrik Overgaard Overlæge, Rigshospitalet. Ingen interessekonflikter. .

- Marianne Tang Severinsen, Overlæge, Aalborg Universitetshospital. Ingen interessekonflikter.
- Anne Stidsholt Roug. Overlæge, Århus Universitetshospital. Ingen interessekonflikter.

6. Monitoreringsplan

Standarder og indikatorer

Ikke relevant. APL er en meget sjælden leukæmi.

Plan for audit og feedback

Ikke relevant. Der diagnosticeres blot 8 patienter med APL årligt i gennemsnit i DK.

7. Bilag

Bilag 1 – Forkortelser

APL – Akut promyelocytleukæmi

AML – Akut myeloid leukæmi

ATRA – *all trans retinoic acid* (dansk: transretinsyre)

ATO – Arsenitrioxid

AIDA – Behandlingsregime med ATRA og IDArubicin

GO – Gemtuzumab ozogamicin (Mylotarg®), antistof mod CD33 kemisk bundet til et cytostatikum

Bilag 2 – Kemoterapiregimer

Arsentrioxid (ATO) + ATRA, MRC-regime, Lav+Intermediærrisiko

INDUKTION		Konsolidering, 4 serier a 8 uger					
Uge 1	Uge 2-8	Uge 1	Uge 2	Uge 3	Uge 4	Uge 5-6	Uge 7-8
ATO iv <ul style="list-style-type: none"> 0,30 mg/kg/dag dag 1-5 	ATO iv <ul style="list-style-type: none"> 0,25 mg/kg/dag i 2 dage Hver uge (dag 1 og 4) 	ATO iv <ul style="list-style-type: none"> 0,30 mg/kg/dag Dag 1-5 (man-fredag) 	ATO iv <ul style="list-style-type: none"> 0,25 mg/kg/dag 2 dage/uge (man+torsdag) 		<i>Pause ATO</i>		
ATRA po <ul style="list-style-type: none"> 45 mg/m²/dag (fordelt på 2 doser) gives til erkendt morfologisk CR max 60 dage 		ATRA po <ul style="list-style-type: none"> 45 mg/m²/dag (fordelt på 2 doser) I 2 uger 		<i>Pause ATRA</i>		<ul style="list-style-type: none"> Som ved uge 1-2 i konsolidering 1-3 Giv <i>ikke</i> ATRA uge 5-6 i 4. konsolidering 	<i>Pause ATRA</i>
Knoglemarvsundersøgelse: Dag 30 <ul style="list-style-type: none"> Fortsæt behandlingen indtil svar på morfologi: Ved morfologisk CR skiftes til konsolidering 1. 		<ul style="list-style-type: none"> Uge 1 i hver serie kan med fordel startes mandag Knoglemarvsundersøgelse uge 8 i hver konsolidering indtil molekylær MRD negativitet. 					

- Ved manglende morfologisk CR forsættes Induktionen til CR, med ugentlige knoglemarvsbiopsier. Dog længst til dag 60

- Molekylær MRD negativitet senest efter sidste konsolideringsserie er et krav - i modsat fald er sygdommen refraktær

Arsentrioxid Ida+ATO + ATRA, Højrisiko APL

Forfase	INDUKTION		Konsolidering, 4 serier a 8 uger					
Uge 0 Dag -3-> dag 0 uge 1	Uge 1, Dag 1	Uge 2-8	Uge 1	Uge 2	Uge 3	Uge 4	Uge 5-6	Uge 7-8
<p>Idarubicin 12 mg/m² dag -3 og dag -1</p> <p>ATRA 45 mg/m²/dag (fordelt på 2 doser) fra dag -3</p>	<p>ATO iv</p> <ul style="list-style-type: none"> • 0,30 mg/kg/dag • dag 1-5 	<p>ATO iv</p> <ul style="list-style-type: none"> • 0,25 mg/kg/dag i 2 dage • Hver uge (dag 1 og 4) 	<p>ATO iv</p> <ul style="list-style-type: none"> • 0,30 mg/kg/dag • Dag 1-5 (man-fredag) 	<p>ATO iv</p> <ul style="list-style-type: none"> • 0,25 mg/kg/dag • 2 dage/uge (man+torsdag) 		<p><i>Pause ATO</i></p>		
	<p>ATRA po</p> <ul style="list-style-type: none"> • 45 mg/m²/dag (fordelt på 2 doser) gives til erkendt morfologisk CR • max 60 dage 		<p>ATRA po</p> <ul style="list-style-type: none"> • 45 mg/m²/dag (fordelt på 2 doser) • I 2 uger 		<p><i>Pause ATRA</i></p>		<ul style="list-style-type: none"> • Som ved uge 1-2 i konsolidering 1-3 • Giv <i>ikke</i> ATRA uge 5-6 i 4. konsolidering 	<p><i>Pause ATRA</i></p>
	<p>Knoglemarvsundersøgelse: Dag 30</p>		<ul style="list-style-type: none"> • Uge 1 i hver serie kan med fordel startes mandag 					

	<ul style="list-style-type: none"> • Fortsæt behandlingen indtil svar på morfologi: • Ved morfologisk CR skiftes til konsolidering 1. • Ved manglende morfologisk CR forsættes Induktionen til CR, med ugentlige knoglemarvsbiopsier. Dog længst til dag 60 	<ul style="list-style-type: none"> • Knoglemarvsundersøgelse uge 8 i hver konsolidering indtil MRD negativitet. • MRD negativitet senest efter sidste konsolideringsserie er et krav - i modsat fald er sygdommen refraktær
--	--	---

AIDA kemoterapi

	ATRA PO 45 mg/m ² , delt på 2 doser	Induktion (Idarubicin+ATRA)	1. Konsolidering (Idarubicin+ATRA)	2. Konsolidering (Mitoxantrone+ATRA)	3. Konsolidering (Idarubicin+ATRA)	Peroral vedligehold, 2 år. Startes ved MRD-negativitet efter Kons-3
High risk	Dag 1 - CR + Dag 1-14 ved hver konsolidering	Idarubicin <ul style="list-style-type: none"> • 12 mg/m² • Dag 1, 3, 5, 7 Alternativt: Idarubicin <ul style="list-style-type: none"> • 12 mg/m², • Dag 2, 4, 6, 8 	Idarubicin <ul style="list-style-type: none"> • 7 mg/m² • Dag 1-4 	Mitoxantrone 10 mg/ m ² Dag 1-5	Idarubicin <ul style="list-style-type: none"> • 12 mg/m² • Dag 1 	Mercaptopurin 50 mg/m ² /d + Methotrexat 20 mg/m ² /uge + ATRA dag 1-14/3.måned

Noter	Afrund dosis til nærmeste hele 10 mg	Knoglemarvsundersøgelse: Dag 30	Opstartes ved konstateret CR	Ca 4 uger efter kons-1	Ca 4 uger efter kons-2	Dosisjustering mhp let myelosuppression gennem forløbet
--------------	--------------------------------------	------------------------------------	------------------------------	------------------------	------------------------	---

8. Om denne kliniske retningslinje

Denne kliniske retningslinje er udarbejdet i et samarbejde mellem Danske Multidisciplinære Cancer Grupper (DMCG.dk) og Regionernes Kliniske Kvalitetsudviklingsprogram (RKKP). Indsatsen med retningslinjer er forstærket i forbindelse med Kræftplan IV og har til formål at understøtte en evidensbaseret kræftindsats af høj og ensartet kvalitet i Danmark. Det faglige indhold er udformet og godkendt af den for sygdommen relevante DMCG. Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet har foretaget en administrativ godkendelse af indholdet. Yderligere information om kliniske retningslinjer på kræftområdet kan findes på:

www.dmcg.dk/kliniske-retningslinjer

Retningslinjen er målrettet klinisk arbejdende sundhedsprofessionelle i det danske sundhedsvæsen og indeholder systematisk udarbejdede udsagn, der kan bruges som beslutningsstøtte af fagpersoner og patienter, når de skal træffe beslutning om passende og korrekt sundhedsfaglig ydelse i specifikke kliniske situationer.

De kliniske retningslinjer på kræftområdet har karakter af faglig rådgivning. Retningslinjerne er ikke juridisk bindende, og det vil altid være det faglige skøn i den konkrete kliniske situation, der er afgørende for beslutningen om passende og korrekt sundhedsfaglig ydelse. Der er ingen garanti for et succesfuldt behandlingsresultat, selvom sundhedspersoner følger anbefalingerne. I visse tilfælde kan en behandlingsmetode med lavere evidensstyrke være at foretrække, fordi den passer bedre til patientens situation.

Retningslinjen indeholder, udover de centrale anbefalinger (kapitel 1), en beskrivelse af grundlaget for anbefalingerne – herunder den tilgrundliggende evidens (kapitel 3+4). Anbefalinger mærket A er stærkest, Anbefalinger mærket D er svagest. Yderligere information om styrke- og evidensvurderingen, der er udarbejdet efter "Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence and Grades of Recommendations", findes her: http://www.dmcg.dk/siteassets/kliniske-retningslinjer---skabeloner-og-vejledninger/oxford-levels-of-evidence-2009_dansk.pdf

Generelle oplysninger om bl.a. patientpopulationen (kapitel 2) og retningslinjens tilblivelse (kapitel 5) er også beskrevet i retningslinjen. Se indholdsfortegnelsen for sidehenvielse til de ønskede kapitler.

For information om Sundhedsstyrelsens kræftpakker – beskrivelse af hele standardpatientforløbet med angivelse af krav til tidspunkter og indhold – se for det relevante sygdomsområde: <https://www.sst.dk/>

Denne retningslinje er udarbejdet med økonomisk støtte fra Sundhedsstyrelsen (Kræftplan IV) og RKKP.